

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ПРИ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИИ С МУТАЦИЯМИ ГЕНА *DARS2* И ПОВЫШЕННЫМ УРОВНЕМ ЛАКТАТА

Ципелева А.О.¹, Антонова В.Д.¹

Научный руководитель: доцент О.В. Глоба^{1,2}

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России, Москва, Россия

Ключевые слова: дети; лейкоэнцефалопатия; МР-спектроскопия; лактат; полиморфизмы симптомов

Актуальность обусловлена высокой клинической вариабельностью лейкоэнцефалопатии с поражением ствола мозга и мозжечка (LBSL), ассоциированной с мутациями гена *DARS2* у детей. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Клиническая диагностика затруднена вследствие полиморфизмов симптомов, что определяет необходимость генетического подтверждения диагноза. **Цель:** определить клинико-нейровизуализационные и молекулярно-генетические параметры у больных лейкоэнцефалопатиями с подтверждёнными мутациями *DARS2*.

Материалы и методы. Обследовано 15 больных детей (возраст дебюта — от 1 года 3 мес до 16 лет). Проведены МРТ головного и спинного мозга, МР-спектроскопия (лактат), секвенирование гена *DARS2* и анализ неврологического статуса.

Результаты. У 60% больных выявлены компаунд-гетерозиготные мутации, преимущественно с.228-21_228-20delinsC (67%) и с.492+2T>C (27%). Ранний дебют (до 5 лет) ассоциирован с мозжечковой атаксией (93%), тремором (73%) и когнитивным дефицитом (47%), тогда как поздние формы (10–16 лет) характеризовались изолированной пирамидной недостаточностью. МР-спектроскопия продемонстрировала повышение уровней лактата (1,2–2,5 ppm) в 80% случаев. Семейные случаи (20%) подтвердили аутосомно-рецессивное наследование: у пробандов с мутациями с.228-21_228-20delinsC и с.492+2T>C выявлены больные сибсы с аналогичным фенотипом. Редкие варианты (с.753G>T, с.455G>T), несмотря на наличие клинических проявлений, требуют дополнительного изучения для подтверждения их патогенности, т. к. роль в развитии заболевания ранее не была валидирована.

Выводы. Мутации с.228-21_228-20delinsC и с.492+2T>C в гене *DARS2* являются ключевыми генетическими детерминантами LBSL, ассоциированными с ранним дебютом и полиморфной симптоматикой. Отсутствие данных о зиготности у 20% больных и ограниченная валидация редких вариантов болезни подчёркивают необходимость расширенного генетического обследования.

* * *